

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Washington D.C. 20231
United States of America

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 16 February 1996 (16.02.96) | |
| International application No. PCT/EP95/02513 | Applicant's or agent's file reference 951013 HPJ |
| International filing date (day/month/year) 28 June 1995 (28.06.95) | Priority date (day/month/year) 28 June 1994 (28.06.94) |
| Applicant RUEPP, Michel, O. | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

26 January 1996 (26.01.96)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

G. Bähr

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 04 OCT 1996
PCT

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 951013 HPJ | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/ 02513 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/1995 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/1994 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/54 | | |
| Anmelder AAR PHARMA ADLER APOTHEKE et al. | | |

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 26/01/1996 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.10.96 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter M. Santos-Rivero Tel. M. Santos-Rivero |

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.)

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☒ der Beschreibung, Seite/n 1-10 _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☒ der Ansprüche, Nr. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung:

Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Nr. 1-4 _____, eingereicht mit Schreiben vom 03.07.96.

Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben
vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.

☐ Ansprüche: Nr. _____.

☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden und werden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ die Ansprüche Nr. _____.

Begründung:

☒ Die genannte internationale Anmeldung bzw. die obengenannten Ansprüche

Nr. 4 _____ beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben):

Der Gegenstand des Anspruchs 4 bezieht sich auf ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Regel 67.1(iv) PCT

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben) oder die obengenannten Ansprüche Nr. _____ sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (genaue Angaben):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. _____ sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. _____ wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

| | | |
|---------------------------|---------------------|------|
| Neuheit | Ansprüche 1-4 _____ | JA |
| | Ansprüche _____ | NEIN |
| Erfinderische Tätigkeit | Ansprüche _____ | JA |
| | Ansprüche 1-4 _____ | NEIN |
| Gewerbliche Anwendbarkeit | Ansprüche 1-3 _____ | JA |
| | Ansprüche _____ | NEIN |

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

- 1). Das folgende im Recherchenbericht zitierte Dokument ist in diesem Bericht berücksichtigt worden:

D1=EP-A-0 347 899

- 2). Der Gegenstand der Ansprüche 1-4 ist als neu anzusehen. Artikel 33(2) PCT

Kein im Recherchenbericht zitiertes Dokument beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man zuerst die Eischalen spült und dann sie autoklaviert.

Putamen ovi gemäß Anspruch 3 und die Verwendung gemäß Anspruch 4 von Putamen ovi gemäß Anspruch 1 wurden auch nicht beschrieben.

- 3). Jedoch wird der Gegenstand der Ansprüche 1-4 nicht als erfinderisch angesehen. Artikel 33(3) PCT
-

Als nächstliegender Stand der Technik wird das Dokument D2 angesehen.

Das Dokument D2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, nach dem man die Eischalen mit gereinigtem Wasser spült, heißlufttrocknet, zerkleinert und schließlich sterilisiert, wobei das so erhaltene Putamen ovi zur Behandlung von Knochenkrankheiten dient.

Die Anmelderin hat nicht nachgewiesen (Z.B. mit Vergleichsversuchen), warum die Reihenfolge gemäß der vorliegenden Erfindung vorteilhafter ist als die Reihenfolge gemäß dem in D2 beschriebenen Verfahren oder, Z.B., welche Vorteile die Autoklavierung statt die Sterilisierung beiträgt.

Es ist zu bemerken, daß in dem einzigen Beispiel der Beschreibung kein Autoklav sondern ein Heißluftsterilisator benutzt wird.

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

Das Dokument D2 wurde in der Beschreibung nicht angegeben; auch der darin enthaltene einschlägige Stand der Technik wurde nicht kurz umrissen. Die Erfordernisse der Regel 5.1(a)(ii) PCT sind somit nicht erfüllt.

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

Der Anmelder hat die Beschreibung nicht an die Ansprüche angepaßt. Die Erfordernisse der Regel 5.1(a)(ii), (iii) PCT sind somit nicht erfüllt.

PCT/EP95/02513

HPJ/ko

03. Juli 1996

aar pharma

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man
 - a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit gereinigtem Wasser unter Rühren wäscht,
 - b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einer Autoklavierung unterwirft,
 - c) die Eischalen bei trocken und
 - d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.
2. Verfahren nach Anspruche 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die getrockneten Eischalen mit einer Stiftmühle und anschließender Siebung mit einer Maschenweite von 0,1 mm x 0,09 mm zerkleinert.
3. Putamen ovi erhältlich nach einem Verfahren wie in Anspruch 1 oder 2 definiert, mit einer Korngrößenverteilung von:
> 0,05 mm 35 Gew.-% und
< 0,01 mm 65 Gew.-%.
4. Verwendung von Putamen ovi gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung von Knochenmarkentwicklungsstörungen, gestörter Knochenmarkfunktion und Blutbildung, Osteopenie, Zahnaufbaustörungen, Spasmophelie, Knochenfraktur, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, der Postmenopause und der Stillzeit.

08/765623.

5630 Fred

PCT/EP95/02513

PATENT COOPERATION TREATY

Fred

PCT

18084
Witz

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

APR 21 1997

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

11 February 1997 (11.02.97)

International application No.

PCT/EP95/02513

International filing date (day/month/year)

28 June 1995 (28.06.95)

Applicant

AAR PHARMA ADLER APOTHEKE et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

_____ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

A. Karkachi

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

TRANSLATION PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

see
3

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 951013 HPJ | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP 95/02513 | International filing date (day/month/year) 28.06.95 | Priority date (day/month/year) 28.06.94 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K35/54 | | |
| Applicant AAR PHARMA ADLER APOTHEKE et al. | | |

| | |
|-------------------------------------|---|
| 1. | This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. | This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). |
| | These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets. |
| 3. | This report contains indications relating to the following items: |
| I | <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report |
| II | <input type="checkbox"/> Priority |
| III | <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| IV | <input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention |
| V | <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement |
| VI | <input type="checkbox"/> Certain documents cited |
| VII | <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application |
| VIII | <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 26.01.96 | Date of completion of this report 02.10.96 |
| Name and mailing address of the IPEA/ EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP95/02513

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-10 , as originally filed.
 pages _____ , filed with the demand.
 pages _____ , filed with the letter of _____ ,
 pages _____ , filed with the letter of _____ .
- ☒ the claims. Nos. _____ , as originally filed.
 Nos. _____ , as amended under Article 19.
 Nos. _____ , filed with the demand.
 Nos. 1-4 , filed with the letter of 03.07.96 ,
 Nos. _____ , filed with the letter of _____ .
- ☐ the drawings, sheets/fig _____ , as originally filed.
 sheets/fig _____ , filed with the demand.
 sheets/fig _____ , filed with the letter of _____ ,
 sheets/fig _____ , filed with the letter of _____ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP95/02513

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. _____

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 4
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 95/02513

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: I I I .

The subject matter of claim 4 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy. PCT Rule 67.1(iv)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 95/02513

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-4 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-4 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-3 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

1. The following documents cited in the search report were considered in this report:

D1 = EP-A-0 347 899

2. The subject matter of claims 1-4 is to be considered as novel. PCT Article 33(2)

None of the documents cited in the search report describes a process for producing putamen ovi with less than 0.1 mm grain size by first rinsing the egg shells and then treating them by autoclave.

Putamen ovi according to claim 3 and the use according to claim 4 of putamen ovi according to claim 1 are not previously described either.

3. The subject matter of claims 1-4 is nevertheless not considered as inventive. PCT Article 33(3)

Document D2 is considered as the closest prior art.

Document D2 describes a process for producing putamen ovi, in which the egg shells are rinsed with purified water, hot-air dried, crushed and finally sterilised, the thus obtained putamen ovi being used

for treating bone diseases.

The applicant has not proven (for example by means of comparative tests) why the sequence described in the present invention is more advantageous than the sequence followed in the process described in D2, nor what the advantages of the autoclave treatment are over sterilisation, for example.

It should be noted that in the only example given in the description a hot-air steriliser is used, not an autoclave.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 95/02513

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Document D2 was not cited in the description, nor was the relevant prior art it describes briefly outlined. The requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) are therefore not fulfilled.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 95/02513

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The applicant has not brought the description into conformity with the claims. The requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) and (iii) are therefore not fulfilled.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 35/54 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/00578 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Januar 1996 (11.01.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02513 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 1995 (28.06.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 22 613.6 28. Juni 1994 (28.06.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AAR PHARMA ADLER APOTHEKE [DE/DE]; Alleestrasse 11, D-42853 Remscheid (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUEPP, Michel, O. [DE/DE]; Alleestrasse 11, D-42853 Remscheid (DE). (74) Anwälte: JÖNSSON, Hans-Peter usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-50667 Köln (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: CA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |
| (54) Title: PUTAMEN OVI (54) Bezeichnung: PUTAMEN OVI (57) Abstract The object of the invention is a process for producing putamen ovi, putamen ovi with a certain grain size and the use of putamen ovi to treat calcium deficiency. (57) Zusammenfassung Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi mit einer definierten Korngröße sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von Calciummangelzuständen. | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

Putamen ovi

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi einer definierten Korngrößenverteilung sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten.

Putamen ovi im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt hygienisch aufbereitete Eischale, insbesondere von gallus domesticus.

Nach Römpp Chemielexikon, 9. Auflage, 1990, Seite 1079, Stichwort "Eier" ist die Eischale bei Hühnereiern 0,2 bis 0,4 mm dick und je nach Rasse weiß oder braun gefärbt. Sie setzt sich aus einem Proteingerüst (Protein-Mucopolysaccharid-Komplex) zusammen, in das Calciumcarbonat sowie geringere Menge an Ca- und Mg-Salze eingelagert sind. Die Schale enthält Poren (7000-17000 pro Ei), die von Proteinfasern erfüllt sind. Die Eier anderer Vogelarten wie Gans, Ente, Taube oder Wachtel, treten im Vergleich zu Hühnereiern stark zurück und werden stets nach der Herkunft bezeichnet. Die Schale enthält größenordnungsmäßig 98,4 % Trockenmasse, bestehend aus 3,3 % Proteinen und 95,1 % Mineralstoffen.

- 2 -

Aus SU 1 754 104 ist die Anwendung von Eischalen als Zahnputzmittel bekannt. Die Anwendung dieses Präparates erfolgt als Zahnputzmittel. Es enthält einen angeblichen Karies-inhibierenden Film mit reduzierten abrasiven Eigenschaften. Dieses Zahnputzmittel enthält lediglich einen sehr geringen nicht wirkstoffbestimmenden Anteil an Eischalen - als Adjuvanz. Das Eischalenpulver liegt hier nicht als Monosubstanz vor, sondern eingebettet in Natriumbicarbonat 35-45 % (m/m) - und wird nicht vom Organismus aufgenommen.

In CH 193 065 A wird ein flüssiges Tonikum beschrieben, das eigelbreich - damit besonders cholesterinreich -, stark zucker- und alkoholhaltig ist, jedoch wenig Eischalenbestandteile enthält. Dies ist aufgrund des Herstellungsverfahrens bedingt. Die fertige Emulsion enthält 2 - 3 % Eischalenbestandteile als Zitratre - jedoch nur diejenigen, die gelöst oder emulgiert werden. In diesem Präparat sind nur bestimmte Fraktionen der Eischale enthalten. Aufgrund des hohen Anteils an Cholesterin, Zucker und Alkohol ist dieses Tonikum hinsichtlich des deutlichen Belastungspotentials physiologischer Regelkreise therapeutisch nicht akzeptabel.

Gemäß der FR-A-0 649 055 werden die Eischalen bei 50 °C mit Ethylenoxid 20 % bei einem Druck von 5 Atmosphären sterilisiert. Dieses Verfahren ermöglicht eine Keimreduzierung - jedoch keine notwendige vollständige Sterilisation.

Das in GB 2 218 906 beschriebene Präparat wird zu Behandlung von Hautläsionen eingesetzt. Fein gemahlene Eischalen werden in eine bevorzugt flüssige orale oder topisch anzuwendende Rezeptur verarbeitet, die besonders auch Essenzen, Paraffin sowie verschiedene Wachse und Paraffinöle enthält. Die Anwendung dieses Präparates bei Ekzemen und allergisch-bedingten Hauterscheinungen ist unter oraler und topischer Anwendung nicht akzeptabel, da Eischalen aufgrund ihrer Proteinbasis selbst ein hohes allergenes Potential besitzen und typische Hautirritationen auslösen können, sowie bestehende Krankheitsbilder

- 3 -

bestimmter Hautläsionen allergischer Natur verstärken können. Das Erhitzen der Eischalen zur Sterilisierung mit Hilfe der Mikrowelle über einen Zeitraum von 6 Minuten ist unzureichend um pathogene Erreger zu eliminieren.

In der EP 0 347 859 A2 wird ein Sterilisationsverfahren für Eischalen beschrieben. Das angegebene Sterilisierungsverfahren ist ungeeignet, eine mögliche Anwesenheit von pathogenen Bakterien, Sporen, Pilzen und Protozoen zu eliminieren. Die Sterilisation des Eischalenpulvers mit trockener Luft bei 120 °C etwa 1 Stunde lang ist nicht geeignet, um eine sichere Reduzierung pathogener Keime durchzuführen sowie einer Wirkstoffminderung aufgrund zu hoher Temperatur entgegenzuwirken. Eine Temperaturerhöhung >80°C - insbesondere im Bereich ≥150°C - über 1 Stunde lang, zerstört die biologisch vorhandenen membranpassage-fähigen Carrier für den wirksamen Mineralstofftransport in Kompakta und Spongiosa. Nach dieser thermischen Belastung zeigt das Eischalenpulver die biologischen Effekte von Calciumcarbonat hinsichtlich der ⁴⁵Ca-Inkorporationsrate.

Verschiedene Rezepturen mit Eischalenpulver in US 3 558 711 wurden insbesondere an Ratten unter topischer Applikation bei offenen Wunden untersucht. Hierbei wurde eine verbesserte Wundheilung im Vergleich mit den Kontrolltieren erreicht. In dieser Druckschrift wird kein geeignetes Sterilisierungsverfahren angegeben, das die therapeutische Wirksamkeit der Eischalen nicht beeinflussen würde. Eine orale Applikation von Eischalenpulver ist nicht vorgesehen.

In Chemical Abstracts, Vol. 117, 1992, Ref. 33411x wird Eischalenpulver unter Einwirkung von Milchsäure zu kosmetischen Präparaten verarbeitet. Die auf diese Weise entstehenden Calciumlactatprodukte sind in einen Proteinfilm eingebettet. Diese Lactat-Emulsion wird zu einer kosmetischen Creme verarbeitet. Ähnlich der Präparation 1 (SU 1754 104) enthält diese lediglich bestimmte Fraktionen der Eischale, die topisch appliziert werden.

Es besteht darüber hinaus eine jahrzentelange Erfahrung bei der Herstellung der Spezialitäten - insbesondere bei der Sterilisierung ohne Wirksamkeitsverlust, d. h.: wird die Temperatur von 80°C bei dem Entkeimungsvorgang der Eisschale überschritten, so wird der biologische membranpassagefähige Carrier für die Mineralstoffe zerstört, so daß die Wirkung des thermisch zerstörten Produktes der des Calciumcarbonats hinsichtlich der Inkorporationsrate von ^{45}Ca entspricht. Andererseits reicht diese Temperatur allein nicht aus, um den porösen, wärmeisolierenden Rohstoff Eischale/Eischalenpulver vollständig von pathogenen Bakterien, Sporen, Pilzen und Protozoen zu befreien, mit deren Anwesenheit aufgrund der fäkalen Kontamination - insbesondere zusätzlich bei ungünstigen Lagerungsbedingungen - zu rechnen ist.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß die Verwendung von Putamen ovi gegenüber der Verwendung von reinem Calciumcarbonat bei verschiedenen Krankheitszuständen überraschenderweise Vorteile aufweist. Ein besonderes Problem bei der Verwendung von Putamen ovi als Arzneimittel stellt jedoch die Bereitstellung eines standardisierten sterilen Arzneimittels mit einer definierten Korngröße dar.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die obengenannte Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man

- a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
- b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
- c) die Eischalen trocknet und
- d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.

In der ersten Reinigungsstufe erfolgt die Reinigung durch einfache oder wiederholte Waschung mit gereinigtem Wasser (aqua purificata) möglichst unter Rühren. Ansatzgrößen von 50 bis 100 kg Eischalen erfordern in der Regel etwa 250 l Wasser, wobei der Einsatz von reinigungsaktiven Mitteln, insbesondere Tensiden gegebenenfalls möglich ist. Die in der Reinigung auftretenden Schwebstoffe werden abgezogen und anschließend die gereinigten Eischalen einer Keimzahlreduzierung oder ein Sterilisierungsverfahren unterworfen.

Im Anschluß an die Sterilisierung sowie gegebenenfalls während der Sterilisierung schließt sich die Trocknung der Eischalen bei erhöhter Temperatur an. Hierbei wird insbesondere das in den Poren enthaltene Wasser verdampft. Besonders bevorzugte Trocknungs-Verfahren umfassen die Vakuumtrocknung oder die Gefriertrocknung sowie die Trocknung unter Temperaturerhöhung.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Putamen ovi einer definierten Korngröße herzustellen, bei dem ein Großteil der biologisch aktiven Stoffe, die in der Eischale neben dem Calciumcarbonat enthalten sind, zu erhalten.

Im Stand der Technik sind eine Reihe von Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren bekannt. Dementsprechend besteht eine besondere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darin, das Keimzahlreduzierungsverfahren und das Sterilisierungsverfahren auszuwählen aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur oberhalb des Siedepunkts von Wasser, insbesondere bei einer Temperatur von wenigstens 150°C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden, bei der Sterilisierung und Trocknung in einem Verfahrensschritt verbunden werden.

Im Anschluß an die Trocknung oder während der Trocknung werden die Eischalen dann auf die gewünschte Korngröße von weniger als 0,1 mm zerkleinert. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es, die getrockneten Eischalen mit einer Mahlscheibe und anschließender Siebung mit einer Siebgröße von 0,1 x 0,09 mm zu zerkleinern.

In Abhängigkeit vom Einsatz des Mahlaggregates ist es somit möglich, Putamen ovi in einer definierten Korngröße unter weitgehendem Erhalt der aktiven Begleitstoffe bereitzustellen.

Dementsprechend besteht eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung in Putamen ovi, erhältlich nach einem Verfahren wie oben definiert, mit einer Korngrößenverteilung von
> 0,05 mm 35 Gew.-% und
< 0,01 mm 65 Gew.-%.

Das so bereitgestellt Putamen ovi kann unter Verwendung von an sich bekannten Hilfsstoffen und Trägerstoffen zu einem Arzneimittel verarbeitet werden, daß für verschiedenste krankhafte Calciummangel-Zustände eingesetzt werden kann.

Insbesondere wurde gefunden, daß ein so erhältliches Naturstofftherapeutikum neben Calcium in geringen Anteilen weitere lebenswichtige Mineralstoffe wie Eisen, Fluor, Kalium, Kieselsäure, Magnesium enthält. Außerdem enthält es biologisch gebildete organische Wirkstoffe wie Enzyme, Porphyrin, Sterine, Vitamin D3, wie auch die biologisch wichtigen Spurenelement Kupfer, Molybdän, Selen und Zink.

Das Vorliegen von Calcium in biologisch gebundener Form bildet gleichsam eine Schlepperfunktion (Carrier) für die sehr gute Aufnahme aus dem Darm ins Blut. Die gute Resorption der Mineralstoffe, der organischen Wirkstoffe und der Spurenelemente vom Organismus sind Voraussetzung für die deutliche Wirksamkeit von Putamen ovi bei Knochenerkrankungen und damit verbundener Anämie.

Die biologisch wichtigen Spurenelemente fördern die Entwicklung eines gesunden Knochensystems und beeinflussen günstig einen gestörten Knochenstoffwechsel.

Bei Knochenbrüchen wird eine deutliche Verkürzung der Heilung erreicht, die durch eine schnellere Kallus- und Knochenbildung bewirkt wird.

Osteopenie (Abnahme an Knochengewebe) ist keine Erkrankung sondern der altersabhängige Abbau an Knochengewebe, der etwa ab dem 30. Lebensjahr beginnt und im Jahr bis zu 1,5 % betragen kann. Bis zum 70. Lebensjahr tritt so ein Verlust von ca. 1/3 der Knochenmasse ein ohne Gefahr für das Knochenskelett.

Bei unzureichender Calciumzufuhr, Calciumresorptionsstörungen oder Stoffwechselstörungen jedoch entnimmt der Organismus den Knochen Calcium. Diese Entnahme führt zu einer Verminderung der Knochensubstanz. Nicht alle knöchernen Organe werden gleichmäßig bedroht. Zuerst werden die schwammartig aufgebauten Knochen der Wirbelkörper (Wirbelsäule) angegriffen, später erst die Röhrenknochen der Arme und Beine. Besonders bedroht ist deshalb die Wirbelsäule. Wirbelsäulenverformung droht. Die Muskulatur versucht diesen Wirbelsäulenveränderungen entgegenzuwirken. Die zusätzliche Arbeit der Muskulatur führt früher oder später zu Muskelschmerzen. Bei der Osteoporose liegt deshalb ein Muskelschmerz vor.

Das erfindungsgemäß erhältliche Putamen ovi ist daher insbesondere zur Behandlung von Knochenmarkentwicklungsstörungen, gestörten Knochenmarkfunktionen, Blutbildung, Osteopenie, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophilie, Knochenfrakturen, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, Postmenopause und der Stillzeit geeignet.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch darauf zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von Putamen ovi.

50 kg Eischalen von gallus domesticus wurden bei 60°C mit 250 l (aqua purificata) 5 mal gewaschen und nach jeder Wäsche die Schwebstoffe abgezogen. Die gereinigten Eischalen wurden zur Keimzahlreduzierung bzw. Sterilisierung in einem Heißluftsterilisator bei 165 °C im Verlauf von 4 Stunden getrocknet.

Die getrockneten Eischalen wurden mit einer Stiftmühle gemahlen und mit einem Sieb einer Maschenweite von 0,1 x 0,09 mm abgetrennt.

Hierbei konnte Putamen ovi mit folgender Korngrößenverteilung erhalten werden:

> 0,05 mm 35 Gew.-% und
< 0,01 mm 65 Gew.-%.

Unter Anwendung an sich bekannter Trägersubstanzen und Citronensäure wurden Dragees hergestellt, die 440 mg Putamen ovi mikronisiert enthalten, entsprechend 160 mg Calciumionen. Die Menge an Citronensäure betrug 1,07 mg.

Klinische Untersuchungen:

Mit den oben hergestellten Dragees wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, mit denen die verringerte Knochendichte bei 41 Patientinnen in der Postmenopause untersucht wurde.

Die Dragees wurden 3 mal täglich im Verlauf von 304 Tagen eingenommen. Hierbei wurde eine Zunahme der Knochendichte im Gesamtkollektiv um 9,4 % nach 304 Tagen (durchschnittlich) ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse sind Resultate wiederholter osteodensitometrischer Bestimmungen, deren Verlaufskontrollen außerdem durch die Erfassung der biochemischen Marker

des Knochenabbaus (Osteoklasten-Aktivität) sowie der Aktivität der Knochenbildung (Osteoblasten-Aktivität) ergänzt wurden.

Die Knochenmineraldichte-Messungen wurden mittels der quantitativen digitalen Radiographie (Hologic QDR-1000 TM bone densitometer) an den Lendenwirbeln (LWK 1-4) durchgeführt, wobei das Ergebnis der Knochenmineraldichteberechnung als Dichte in Gramm Calcium-Hydroxyapatit/cm³ ausgedrückt ist.

Bei diesem osteodensitometrischen Verfahren wurde der Meßwert für die Absorption im Weichteilmantel eliminiert, so daß der Knochenmineralgehalt ohne Weichgewebefehler bestimmt werden konnte. Die Gesamtbilanz auf der Basis von 41 Verlaufsuntersuchungen zeigte eine deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte um 9,4 % (von 78,1 % auf 85,5 %).

In einer Gruppe A, die weniger als 200 Tage lang Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg die Knochendichte bereits durchschnittlich um 5,5 %. In einer Gruppe B, die weniger als 300 Tage Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg der Meßwert auf 7,2 %, während in einer Gruppe C, die länger als 300 Tage Putamen ovi in der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, der Meßwert auf die genannten 9,4 % anstieg. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Dosis-Wirkung-Beziehung. Während in einer ersten Gruppe X der Wert unter einer Applikation von 3 x 1 Dragee Putamen ovi um 6,9 % stieg, wurde in einer weiteren Gruppe Y, die 3 x täglich 2 Dragees Putamen ovi eingenommen hatte, eine Knochendichte-Zunahme um 10,9 % gefunden.

Es wurde gefunden, daß bei 12 der untersuchten Patientinnen die Zunahme der Knochendichte unter 5 % lag, bei 18 Patientinnen zwischen 5 und 10 % lag, während bei 11 Patientinnen der Wert über 10 % (+ 15,5 %) lag. Die Responderrate kann somit mit ca. 70 % angenommen werden bei keiner Patientin lag nach Therapieende die Knochendichte unter derjenigen der Erstuntersuchung.

- 10 -

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es offensichtlich möglich, allgemein einer Knochendichteminderung der Wirbelsäule bei Patientinnen in der Postmenopause entgegenzuwirken, auch ohne weitere Substitution mit derzeit im Handel erhältlichen Osteoporosetherapeutika.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man
 - a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
 - b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
 - c) die Eischalen bei trocken und
 - d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Keimzahlreduzierungsverfahren oder das Sterilisierungsverfahren ausgewählt ist aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur von wenigstens 150 °C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden vorgenommen wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die getrockneten Eischalen mit einer Stiftmühle und anschließender Siebung mit einer Maschenweite von 0,1 mm x 0,09 mm zerkleinert.

5. Putamen ovi erhältlich nach einem Verfahren wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 definiert, mit einer Korngrößenverteilung von:
 > 0,05 mm 35 Gew.-% und
 < 0,01 mm 65 Gew.-%.
6. Verwendung von Putamen ovi gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Knochenmarkentwicklungsstörungen, gestörter Knochenmarkfunktion und Blutbildung, Osteopenie, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophilie, Knochenfraktur, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, der Postmenopause und der Stillzeit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/02513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US,A,3 558 771 (BALASSA L.L.) 26 January 1971 see the whole document --- | 1,6 |
| X | EP,A,0 347 899 (ZAP HYDINARS Z STATNY) 27 December 1989 see the whole document --- | 1,6 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 8437 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 84-229077 & JP,A,59 137 415 (ONODA M) , 7 August 1984 see abstract --- -/-- | 1,6 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 1995

Date of mailing of the international search report

3 0. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No
PCT/EP 95/02513

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B06, AN 95-091262 & CN,A,1 079 149 (LI H) , 8 December 1993 see abstract</p> <p>-----</p> | 1,6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02513

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US-A-3558771 | 26-01-71 | NONE | |
| EP-A-0347899 | 27-12-89 | AT-T- 127020 | 15-09-95 |
| | | DE-D- 68924006 | 05-10-95 |
| | | JP-A- 2056434 | 26-02-90 |
| | | SU-A- 1783984 | 23-12-92 |
| | | US-A- 5045323 | 03-09-91 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | US,A,3 558 771 (BALASSA L.L.) 26.Januar 1971 siehe das ganze Dokument --- | 1,6 |
| X | EP,A,0 347 899 (ZAP HYDINARS Z STATNY) 27.Dezember 1989 siehe das ganze Dokument --- | 1,6 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 8437 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 84-229077 & JP,A,59 137 415 (ONODA M) , 7.August 1984 siehe Zusammenfassung --- -/-- | 1,6 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. November 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

3 0. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B06, AN 95-091262 & CN,A,1 079 149 (LI H) , 8.Dezember 1993 siehe Zusammenfassung -----</p> | 1,6 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02513

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US-A-3558771 | 26-01-71 | KEINE | |
| EP-A-0347899 | 27-12-89 | AT-T- 127020 | 15-09-95 |
| | | DE-D- 68924006 | 05-10-95 |
| | | JP-A- 2056434 | 26-02-90 |
| | | SU-A- 1783984 | 23-12-92 |
| | | US-A- 5045323 | 03-09-91 |

Beispiel 1

Herstellung von Putamen ovi.

50 kg Eischalen von gallus domesticus wurden bei 60°C mit 250 l (aqua purificata) 5 mal gewaschen und nach jeder Wäsche die Schwebstoffe abgezogen. Die gereinigten Eischalen wurden zur Keimzahlreduzierung bzw. Sterilisierung in einem Heißluftsterilisator bei 165 °C im Verlauf von 4 Stunden getrocknet.

Die getrockneten Eischalen wurden mit einer Stiftmühle gemahlen und mit einem Sieb / einer Maschenweite von 0,1 - x 0,09 mm abgetrennt.

Hierbei konnte Putamen ovi mit folgender Korngrößenverteilung erhalten werden:

| | |
|-----------|----------------|
| > 0,05 mm | 35 -Gew.-% und |
| < 0,01 mm | 65 Gew.-%. |

Unter Anwendung an sich bekannter Trägersubstanzen und Citronensäure wurden Dragees hergestellt, die 440 mg Putamen ovi mikronisiert enthalten, entsprechend 160 mg Calciumionen. Die Menge an Citronensäure betrug 1,07 mg.

Klinische Untersuchungen:

Mit den oben hergestellten Dragees wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, mit denen die verringerte Knochendichte bei 41 Patientinnen in der Postmenopause untersucht wurde.

Die Dragees wurden 3 mal täglich im Verlauf von 304 Tagen eingenommen. Hierbei wurde eine Zunahme der Knochendichte im Gesamtkollektiv um 9,4 % nach 304 Tagen (durchschnittlich) ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse sind Resultate wiederholter osteodensitometrischer Bestimmungen, deren Verlaufskontrollen außerdem durch die / Erfassung der biochemischen Marker

In der ersten Reinigungsstufe erfolgt die Reinigung durch einfache oder wiederholte Waschung mit gereinigtem Wasser (aqua purificata) möglichst unter Rühren. Ansatzgrößen von 50 bis 100 kg Eischalen erfordern in der Regel etwa 250 l Wasser, wobei der Einsatz von reinigungsaktiven Mitteln, insbesondere Tensiden gegebenenfalls möglich ist. Die in der Reinigung auftretenden Schwebstoffe werden abgezogen und anschließend die gereinigten Eischalen einer Keimzahlreduzierung oder ein Sterilisierungsverfahren unterworfen. Z. S. A. 1

Im Anschluß an die Sterilisierung sowie gegebenenfalls während der Sterilisierung schließt sich die Trocknung der Eischalen bei erhöhter Temperatur an. Hierbei wird insbesondere das in den Poren enthaltene Wasser verdampft. Besonders bevorzugte Trocknungs-Verfahren umfassen die Vakuumtrocknung oder die Gefriertrocknung sowie die Trocknung unter Temperaturerhöhung.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Putamen ovi einer definierten Korngröße herzustellen, bei dem ein Großteil der biologisch aktiven Stoffe, die in der Eischale neben dem Calciumcarbonat enthalten sind, zu erhalten.

Im Stand der Technik sind eine Reihe von Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren bekannt. Dementsprechend besteht eine besondere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darin, das Keimzahlreduzierungsverfahren und das Sterilisierungsverfahren auszuwählen aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur oberhalb des Siedepunkts von Wasser, insbesondere bei einer Temperatur von wenigstens 150°C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden, bei der Sterilisierung und Trocknung in einem Verfahrensschritt verbunden werden.

Putamen ovi

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi einer definierten Korngrößenverteilung sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten.

Putamen ovi im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt hygienisch aufbereitete Eischale, insbesondere von gallus domesticus.

Nach Römpp Chemielexikon, 9. Auflage, 1990, Seite 1079, Stichwort "Eier" ist die Eischale bei Hühnereiern 0,2 bis 0,4 mm dick und je nach Rasse weiß oder braun gefärbt. Sie setzt sich aus einem Proteingerüst (Protein-Mucopolysaccharid-Komplex) zusammen, in das Calciumcarbonat sowie geringere Menge an Ca- und Mg-Salze eingelagert sind. Die Schale enthält Poren (7000-17000 pro Ei), die von Proteinfasern erfüllt sind. Die Eier anderer Vogelarten wie Gans, Ente, Taube oder Wachtel, treten im Vergleich zu Hühnereiern stark zurück und werden stets nach der Herkunft bezeichnet. Die Schale enthält größenordnungsmäßig 98,4 % Trockenmasse, bestehend aus 3,3 % Proteinen und 95,1 % Mineralstoffen.

Aus SU 1 754 104 ist die Anwendung von Eischalen als Zahnputzmittel bekannt. Die Anwendung dieses Präparates erfolgt als Zahnputzmittel. Es enthält einen angeblichen Karies-inhibierenden Film mit reduzierten abrasiven Eigenschaften. Dieses Zahnputzmittel enthält lediglich einen sehr geringen nicht wirkstoffbestimmenden Anteil an Eischalen - als Adjuvanz. Das Eischalenpulver liegt hier nicht als Monosubstanz vor, sondern eingebettet in Natriumbicarbonat 35-45 % (m/m) - und wird nicht vom Organismus aufgenommen.

In CH 193 065 A wird ein flüssiges Tonikum beschrieben, das eigelbreich - damit/ besonders cholesterinreich -, stark zucker- und alkoholhaltig ist, jedoch wenig Eischalenbestandteile enthält. Dies ist aufgrund des Herstellungsverfahrens bedingt. Die fertige Emulsion enthält 2 - 3 % Eischalenbestandteile als Ziträte - jedoch nur diejenigen, die gelöst oder emulgiert werden. In diesem Präparat sind nur bestimmte Fraktionen der Eischale enthalten. Aufgrund des hohen Anteils an Cholesterin, Zucker und Alkohol ist dieses Tonikum hinsichtlich des deutlichen Belastungspotentials physiologischer Regelkreise therapeutisch nicht akzeptabel.

Gemäß der FR-A-0 649 055 werden die Eischalen bei 50 °C mit Ethylenoxid 20 % bei einem Druck von 5 Atmosphären sterilisiert. Dieses Verfahren ermöglicht eine Keimreduzierung - jedoch keine notwendige vollständige Sterilisation.

Das in GB 2 218 906 beschriebene Präparat wird zu Behandlung von Hautläsionen/ eingesetzt. Fein gemahlene Eischalen werden in eine bevorzugt flüssige orale oder topisch anzuwendende Rezeptur verarbeitet, die besonders auch Essenzen, Paraffin sowie verschiedene Wachse und Paraffinöle enthält. Die Anwendung dieses Präparates bei Ekzemen und allergisch-bedingten Hauterscheinungen ist unter oraler und topischer Anwendung nicht akzeptabel, da Eischalen aufgrund ihrer Proteinbasis selbst ein hohes allergenes Potential besitzen und typische Hautirritationen auslösen können, sowie bestehende Krankheitsbilder

Die biologisch wichtigen Spurenelemente fördern die Entwicklung eines gesunden Knochensystems und beeinflussen günstig einen gestörten Knochenstoffwechsel.

Bei Knochenbrüchen wird eine deutliche Verkürzung der Heilung erreicht, die durch eine schnellere Kallus- und Knochenbildung bewirkt wird.

Osteopenie (Abnahme an Knochengewebe) ist keine Erkrankung sondern der altersabhängige Abbau an Knochengewebe, der etwa ab dem 30. Lebensjahr beginnt und im Jahr bis/zu 1,5 % betragen kann. Bis zum 70. Lebensjahr tritt so ein Verlust von ca. 1/3 der Knochenmasse ein ohne Gefahr für das Knochenskelett.

Bei unzureichender Calciumzufuhr, Calciumresorptionsstörungen oder Stoffwechselstörungen jedoch entnimmt der Organismus den Knochen Calcium. Diese Entnahme führt zu einer Verminderung der Knochensubstanz. Nicht alle knöchernen Organe werden gleichmäßig bedroht. Zuerst werden die schwammartig aufgebauten Knochen der Wirbelkörper (Wirbelsäule) angegriffen, später erst die Röhrenknochen der Arme und Beine. Besonders bedroht ist deshalb die Wirbelsäule. Wirbelsäulenverformung droht. Die Muskulatur versucht diesen Wirbelsäulenveränderungen entgegenzuwirken. Die zusätzliche Arbeit der Muskulatur führt früher oder später zu Muskelschmerzen. Bei der Osteoporose liegt deshalb ein Muskelschmerz vor.

Das erfindungsgemäß erhältliche Putamen ovi ist daher insbesondere zur Behandlung von Knochenmarkentwicklungsstörungen, gestörten Knochenmarkfunktionen, Blutbildung, Osteopenie, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophilie, Knochenfrakturen, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, Postmenopause und der Stillzeit geeignet.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch darauf zu beschränken.

bestimmter Hautläsionen allergischer Natur verstärken können. Das Erhitzen der Eischalen zur Sterilisierung mit Hilfe der Mikrowelle über einen Zeitraum von 6 Minuten ist unzureichend um pathogene Erreger zu eliminieren.

In der EP 0 347 859 A2 wird ein Sterilisationsverfahren für Eischalen beschrieben. Das/angegebene Sterilisierungsverfahren ist ungeeignet, eine mögliche Anwesenheit von pathogenen Bakterien, Sporen, Pilzen und Protozoen zu eliminieren. Die Sterilisation des Eischalenpulvers mit trockener Luft bei 120 °C etwa 1 Stunde lang ist nicht geeignet, um eine sichere Reduzierung pathogener Keime durchzuführen sowie einer Wirkstoffminderung aufgrund zu hoher Temperatur entgegenzuwirken. Eine Temperaturerhöhung >80°C - insbesondere im Bereich ≥150°C - über 1 Stunde lang, zerstört die biologisch vorhandenen membranpassage-fähigen Carrier für den wirksamen Mineralstofftransport in Kompakta und Spongiosa. Nach dieser thermischen Belastung zeigt das Eischalenpulver die biologischen Effekte von Calciumcarbonat hinsichtlich der ⁴⁵Ca-Inkorporationsrate.

Verschiedene Rezepturen mit Eischalenpulver in US 3 558 711 wurden insbesondere an Ratten unter topischer Applikation bei offenen Wunden untersucht. Hierbei wurde eine verbesserte Wundheilung im Vergleich mit den Kontrolltieren erreicht. In dieser Druckschrift wird kein geeignetes Sterilisierungsverfahren angegeben, das die therapeutische Wirksamkeit der Eischalen nicht beeinflussen würde. Eine orale Applikation von Eischalenpulver ist nicht vorgesehen.

In Chemical Abstracts, Vol. 117, 1992, Ref. 33411x wird Eischalenpulver unter Einwirkung von Milchsäure zu kosmetischen Präparaten verarbeitet. Die auf diese Weise entstehenden Calciumlactatprodukte sind in einen Proteinfilm eingebettet. Diese Lactat-Emulsion wird zu einer kosmetischen Creme verarbeitet. Ähnlich der Präparation 1 (SU 1754 104) enthält diese lediglich bestimmte Fraktionen der Eischale, die topisch appliziert werden.

Es besteht darüber hinaus eine jahrzentelange Erfahrung bei der Herstellung der/Spezialitäten - insbesondere bei der Sterilisierung ohne Wirksamkeitsverlust, d. h.: wird die Temperatur von 80°C bei dem Entkeimungsvorgang der Eisschale überschritten, so wird der biologische membranpassagefähige Carrier für die Mineralstoffe zerstört, so daß die Wirkung des thermisch zerstörten Produktes der des Calciumcarbonats hinsichtlich der Inkorporationsrate von ^{45}Ca entspricht. Andererseits reicht diese Temperatur allein nicht aus, um den porösen, wärmeisolierenden Rohstoff Eischale/Eischalenpulver vollständig von pathogenen Bakterien, Sporen, Pilzen und Protozoen zu befreien, mit deren Anwesenheit aufgrund der fäkalen Kontamination - insbesondere zusätzlich bei ungünstigen Lagerungsbedingungen - zu rechnen ist.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß die Verwendung von Putamen ovi gegenüber der Verwendung von reinem Calciumcarbonat/bei verschiedenen Krankheitszuständen überraschenderweise Vorteile aufweist. Ein besonderes Problem bei der Verwendung von Putamen ovi als Arzneimittel stellt jedoch die Bereitstellung eines standardisierten sterilen Arzneimittels mit einer definierten Korngröße dar.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die obengenannte Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man

- a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
- b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
- c) die Eischalen trocknet und
- d) die Eischalen im Anschluß/oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.

des Knochenabbaus (Osteoklasten-Aktivität) sowie der Aktivität der Knochenbildung (Osteoblasten-Aktivität) ergänzt wurden.

Die Knochenmineraldichte-Messungen wurden mittels der quantitativen digitalen Radiographie (Hologic QDR-1000 TM bone densitometer) an den Lendenwirbeln (LWK 1-4) durchgeführt, wobei das Ergebnis der Knochenmineraldichteberechnung als Dichte in Gramm Calcium-Hydroxyapatit/cm³ ausgedrückt ist.

Bei diesem osteodensitometrischen Verfahren wurde der Meßwert für die Absorption im Weichteilmantel eliminiert, so daß der Knochenmineralgehalt ohne Weichgewebefehler bestimmt werden konnte. Die Gesamtbilanz auf der Basis von 41 Verlaufsuntersuchungen zeigte eine deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte um 9,4 % (von 78,1 % auf 85,5 %).

In einer Gruppe A, die weniger als 200 Tage lang Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg die Knochendichte bereits durchschnittlich um 5,5 %. In einer Gruppe B, die weniger als 300 Tage Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg der Meßwert auf 7,2 %, während in einer Gruppe C, die länger als 300 Tage Putamen ovi in der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, der Meßwert auf die genannten 9,4 % anstieg. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Dosis-Wirkung-Beziehung. Während in einer ersten Gruppe X der Wert unter einer Applikation von 3 x 1 Dragee Putamen ovi um 6,9 % stieg, wurde in einer weiteren Gruppe Y, die 3 x täglich 2 Dragees Putamen ovi eingenommen hatte, eine Knochendichte-Zunahme um 10,9 % gefunden.

Es wurde gefunden, daß bei 12 der untersuchten Patientinnen die Zunahme der Knochendichte unter 5 % lag, bei 18 Patientinnen zwischen 5 und 10 % lag, während bei 11 Patientinnen der Wert über 10 % (+ 15,5 %) lag. Die Responderrate kann somit mit ca. 70 % angenommen werden bei keiner Patientin lag nach Therapieende die Knochendichte unter derjenigen der Erstuntersuchung.

Im Anschluß an die Trocknung oder während der Trocknung werden die Eischalen dann auf die gewünschte Korngröße von weniger als 0,1 mm zerkleinert. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es, die getrockneten Eischalen mit einer Mahlscheibe und anschließender Siebung mit einer Siebgröße von 0,1 x 0,09 mm zu zerkleinern.

In Abhängigkeit vom Einsatz des Mahlaggregates ist es somit möglich, Putamen ovi in einer definierten Korngröße unter weitgehendem Erhalt der aktiven Begleitstoffe bereitzustellen.

Dementsprechend besteht eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung in Putamen ovi, erhältlich nach einem Verfahren wie oben definiert, mit einer Korngrößenverteilung von
> 0,05 mm 35 Gew.-% und
< 0,01 mm 65 Gew.-%.

Das so bereitgestellt Putamen ovi kann unter Verwendung von an sich bekannten Hilfsstoffen und Trägerstoffen zu einem Arzneimittel verarbeitet werden, daß für verschiedenste krankhafte Calciummangel-Zustände eingesetzt werden kann.

Insbesondere wurde gefunden, daß ein so erhältliches Naturstofftherapeutikum neben Calcium in geringen Anteilen weitere lebenswichtige Mineralstoffe wie Eisen, Fluor, Kalium, Kieselsäure, Magnesium enthält. Außerdem enthält es biologisch gebildete organische Wirkstoffe wie Enzyme, Porphyrin, Sterine, Vitamin D3, wie auch die biologisch wichtigen Spurenelement Kupfer, Molybdän, Selen und Zink.

Das Vorliegen von Calcium in biologisch gebundener Form bildet gleichsam eine Schlepperfunktion (Carrier) für die sehr gute Aufnahme aus dem Darm ins Blut. Die gute Resorption der Mineralstoffe, der organischen Wirkstoffe und der Spurenelemente vom Organismus sind Voraussetzung für die deutliche Wirksamkeit von Putamen ovi bei Knochenerkrankungen und damit verbundener Anämie.

Zusammenfassung

Putamen ovi

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi mit einer definierten Korngröße sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von Calciummangelzuständen.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es offensichtlich möglich, allgemein einer Knochendichteminderung der Wirbelsäule bei Patientinnen in der Postmenopause entgegenzuwirken, auch ohne weitere Substitution mit derzeit im Handel erhältlichen Osteoporosetherapeutika.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man
 - a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen/Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
 - b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
 - c) die Eischalen bei trocken und
 - d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Keimzahlreduzierungsverfahren oder das Sterilisierungsverfahren ausgewählt ist aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur von wenigstens 150 °C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden vorgenommen wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die getrockneten Eischalen /mit einer Stiftmühle und anschließender Siebung mit einer Maschenweite von 0,1 mm x 0,09 mm zerkleinert.

5. Putamen ovi erhältlich nach einem Verfahren wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 definiert, mit einer Korngrößenverteilung von:
 > 0,05 mm 35 Gew.-% und
 < 0,01 mm 65 Gew.-%.

6. Verwendung von Putamen ovi gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Knochenmark-entwicklungsstörungen, gestörter Knochenmarkfunktion und Blutbildung, Osteopenie, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophelie, Knochenfraktur, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, der Postmenopause und der Stillzeit.

C L A I M S :

1. A method for the preparation of putamen ovi having a grain size of less than 0.1 mm wherein
- egg-shells, especially from *Gallus domesticus*, are washed with water or an aqueous solution containing disinfectants and/or tensides with stirring at room temperature or elevated temperature;
 - the egg-shells having been cleaned from contaminants are subjected to a germ count reduction process or sterilization process;
 - the egg-shells are dried; and
 - the egg-shells are crushed to the desired grain size following or during the drying.
2. The method according to claim 1, characterized in that said germ count reduction process or sterilization process is selected from autoclave treatment, hot air drying, tyndallization, treatment with ionizing or non-ionizing radiation, and gas sterilization.
3. The method according to claim 2, characterized in that said hot air drying is effected at a temperature of at least 150°C for at least 3 hours.
4. The method according to one or more of claims 1 to 3, characterized in that said dried egg-shells are ground with a pin-disk mill followed by screening with a mesh size of 0.1 mm x 0.09 mm.
5. Putamen ovi obtainable by a method as defined in one or more of claims 1 to 4 and having a grain size distribution of:
- | | |
|-----------|--------------------|
| > 0.05 mm | 35% by weight; and |
| < 0.01 mm | 65% by weight. |

16-4-84
Laplan

6. Use of putamen ovi according to one or more of claims 1 to 5 for the treatment of bone marrow development disorders, bone marrow dysfunctions and dyshematopoiesis, osteopenia, osteoporosis, dental build-up disorders, spasmophilia, bone fractions, callus formation and calcium deficiency symptoms during growth, pregnancy, postmenopause and nursing period.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 951013 HPJ | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/02513 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/95 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/94 |
| Anmelder AAR PHARMA ADLER APOTHEKE et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
Abb. Nr. _____
 - ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
 - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.☐ keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 6
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Remark: Although claim 6 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

| | | |
|--|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K35/54 | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | US,A,3 558 771 (BALASSA L.L.) 26.Januar 1971 siehe das ganze Dokument --- | 1,6 |
| X | EP,A,0 347 899 (ZAP HYDINARS Z STATNY) 27.Dezember 1989 siehe das ganze Dokument --- | 1,6 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 8437 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 84-229077 & JP,A,59 137 415 (ONODA M) , 7.August 1984 siehe Zusammenfassung --- -/-- | 1,6 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2.November 1995 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 3 0. 11. 95 |
| Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Moreau, J |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B06, AN 95-091262 & CN,A,1 079 149 (LI H) , 8.Dezember 1993 siehe Zusammenfassung -----</p> | 1,6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02513

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US-A-3558771 | 26-01-71 | NONE | |
| EP-A-0347899 | 27-12-89 | AT-T- 127020 | 15-09-95 |
| | | DE-D- 68924006 | 05-10-95 |
| | | JP-A- 2056434 | 26-02-90 |
| | | SU-A- 1783984 | 23-12-92 |
| | | US-A- 5045323 | 03-09-91 |